

INFECCIÓN RESPIRATORIA POR VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL. BRONQUIOLITIS

A. Callejón Callejón, C. Oliva Hernández, G. Callejón Callejón,
C. Marrero Pérez, E. Rodríguez Carrasco*

*Unidad de Neumología Pediátrica
Departamento de Pediatría y Farmacia*
Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Tenerife*

“La bronquiolitis en la infancia es uno de esos viejos conocidos que,
de tanto encontrárnoslo por la calle, apenas le prestamos ya atención...
hasta que un buen día nos causa un problema serio.”

*Comisión de Infecciones
Hospital Universitario Nra. Sra. de Candelaria*

RESUMEN: El diagnóstico de infección por virus respiratorio sincital (VRS) se está incrementando en los últimos años particularmente en forma de bronquiolitis por VRS en lactantes. La necesidad de aunar criterios diagnósticos y terapéuticos se pone de manifiesto en cada una de las revisiones realizadas en la literatura.

Palabras clave: Lactantes. Bronquiolitis. Virus respiratorio sincital. Hospitalización. Tratamiento.

ABSTRACT: Diagnosis of VRS infection is increasing in the last few years particularly like a bronchiolitis by VRS in infants. Requirement of joining diagnostics and therapeutics criteria is regarded in each review performed in the literature.

Key words: Infants. Bronchiolitis. Respiratory syncytial virus. Hospital admissions. Treatment.

Correspondencia: Alicia Callejón Callejón
Unidad de Neumología
Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife
aliciacallejon@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El VRS es la causa más frecuente de infección respiratoria del tracto respiratorio inferior (bronquiolitis y neumonía) en los niños. Más del 95% de los niños son infectados antes de los 2 años de edad, y más del 50% presentan una reinfección cada año¹.

En un estudio muticéntrico realizado en Argentina y publicado en el año 2000, se llegó a la conclusión de que el agente causal más frecuente de bronquiolitis en niños fue el VRS. El estudio abarcó a 1.278 niños menores de 5 años hospitalizados debido a infección de la pequeña vía aérea y se detectó el VRS en el 78,2% de ellos. Otros agentes detectados en menor porcentaje fueron los Adenovirus, Parainfluenza e Influenza A y B².

Realizaremos un repaso de la epidemiología, patogenia, diagnóstico y abordaje terapéutico del VRS como principal agente causal de esta entidad clínica.

ETIOLOGÍA

El VRS recibe esta denominación por su tendencia a formar acúmulos de células gigantes llamados sincitios en los cultivos de tejidos. Es un virus ribonucleico de la familia de los paramixovirus, género neumovirus, identificado por Morris, Blount y Savage en 1955 como agente causal de una epidemia de "coriza severa" en monos adolescentes y aislado años más tarde en lactantes con bronquiolitis³.

Su genoma está formado por una cadena lineal no segmentada que codifica 10 proteínas y se replica dentro del citoplasma del huésped. En su membrana existen 3 proteínas:

- G: responsable de la adhesión del virus a la membrana celular
- F: encargada de la penetración en la célula, la fusión con la membrana celular y la formación de sincitios
- SH: cuya función aún hoy no es conocida

El VRS puede ser dividido en dos grupos antigénicos principales: A y B.

Cada uno de ellos con varios subgrupos cuyas diferencias antigénicas se basan en las diferencias de aminoácidos de las glucoproteínas de superficie, fundamentalmente de la proteína G.

La infección no deja inmunidad completa y duradera, por lo que un paciente puede ser reinfectado y padecer Bronquiolitis por VRS varias veces, generalmente de otro grupo o subgrupo.

EPIDEMIOLOGÍA DEL VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL

- Reservorio: humanos
- Período de incubación: 2-8 días
- Transmisión:
 - Directa: secreciones respiratorias
 - Indirecta: fómites
- Vía de inoculación: mucosa nasal y conjuntival
- Período de contagio: 3-6 días después del contacto
 - Durante 6-10 días (a veces hasta 3-4 semanas)

Se trata de un problema importante de Salud Pública ya que la epidemia anual abarca de octubre a abril.

En el 66% de los niños hospitalizados por bronquiolitis el agente causal es el VRS.

Las formas clínicas de presentación varían siendo el cuadro clínico más frecuente la Bronquiolitis, seguido de Neumonía y Crup.

FISIOPATOLOGÍA

Los virus infectan las células epiteliales del epitelio bronquiolar y se replican. Se inicia la producción de mediadores proinflamatorios, hipersecreción mucosa, fuga de plasma, reclutamiento y activación de células inflamatorias, llevando a la destrucción de las células epiteliales y produciéndose una hiperrespuesta en la vía aérea.

Las células infectadas producen citocinas proinflamatorias y quimocinas, como interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), IL-6 e IL-8. Estos mediadores activan y reclutan otras células en la vía aérea y en los tejidos adyacentes, como son macrófagos, neutrófilos, eosinófilos y linfocitos T. Se produce necrosis de las células ciliadas, proliferación de las células no-ciliadas, alteración de la aclaramiento mucociliar, aumento de la secreción mucosa, descamación, infiltración inflamatoria peribronquial, edema submucoso congestión vascular. Esta reacción inflamatoria, respuesta a la infección, se interpreta como un exceso de respuesta T-helper-2 y/o una deficiente respuesta T-helper-1, como expresan las relaciones IL4/interferón gamma e IL10/IL12 elevadas.

El resultado final es la obstrucción de las pequeñas vías aéreas, en algunas vías completa y en otras parcial. La distribución irregular y el grado variable de la obstrucción dan lugar a un patrón no uniforme, con unas áreas sobredistendidas y otras atelectasiadas. Aumentan los volúmenes pulmonares y disminuye la distensibilidad pulmonar dinámica. Las resistencias al flujo están aumentadas, sobre todo en las pequeñas vías aéreas. El trabajo respiratorio está aumentado, debido a la baja distensibilidad y a las elevadas resistencias al flujo aéreo. Hay alteración en la relación ventilación / perfusión, produciéndose hipoxemia. La hipercapnia es un fenómeno tardío. (Figuras 1, 2 y 3).

Figura 1.

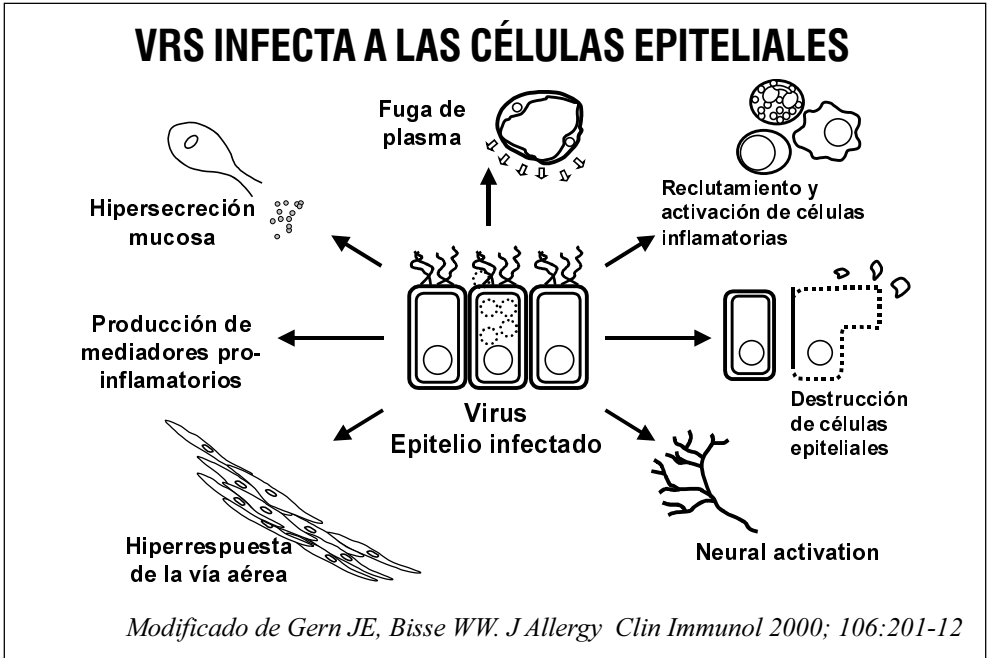


Figura 2.

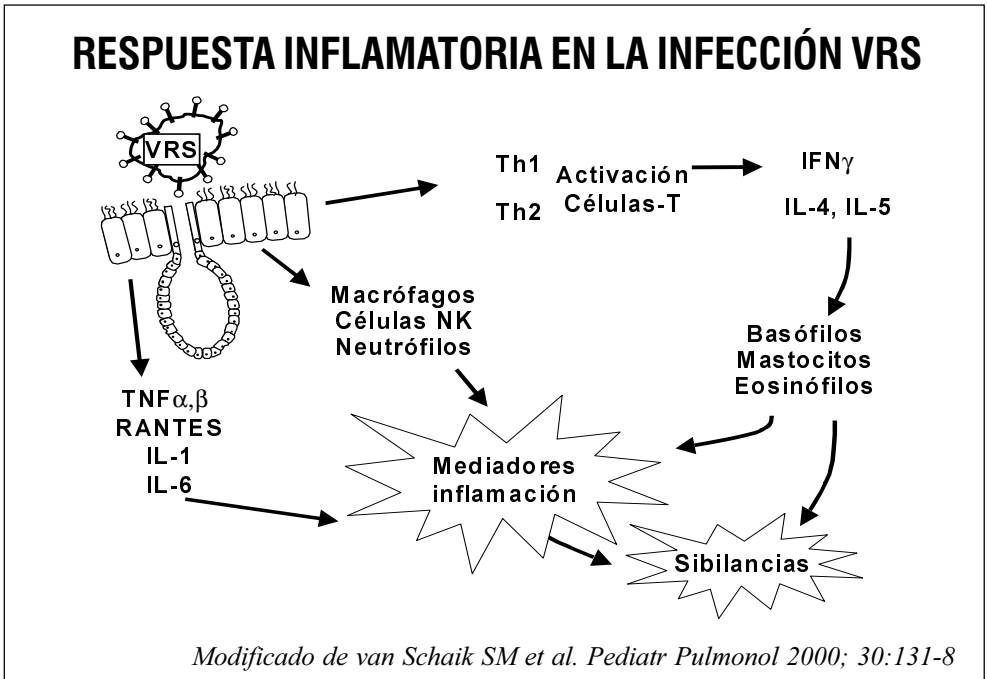
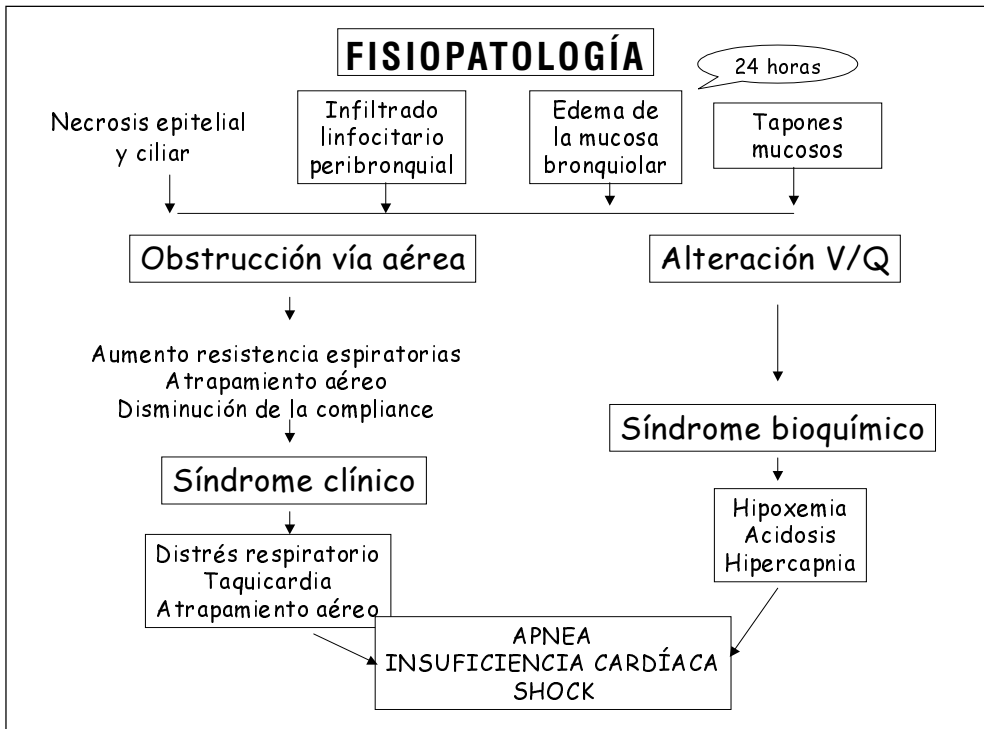


Figura 3.



CONCEPTO DE BRONQUIOLITIS

Inflamación aguda de las vías respiratorias, asociado a un cuadro clínico caracterizado por sibilancias y crepitantes. Puede estar inducida por virus, siendo el VRS el responsable del 90% de los casos en lactantes. Debemos pensar en esta entidad clínica ante un niño menor de dos años si se trata del primer episodio de broncoespasmo y presenta colonización nasal por VRS.

No existen criterios unánimes para la definición de Bronquiolitis. Actualmente disponemos de los criterios de McConnochie⁴ y del Consenso Francés⁵.

McConnochie:

Primer episodio agudo de sibilancias, precedido de cuadro respiratorio de origen viral en niños menores de dos años.

Consenso Francés:

Niño menor de dos años de edad.

Aparición rápida (48-72 horas) de rino-faringitis con o sin fiebre.

Asociación con alguno de los siguientes síntomas: disnea espiratoria con polipnea, tiraje, distensión torácica (clínica o radiológica), dificultad respiratoria y/o sibilancias y/o crepitantes de predominio espiratorio (aunque en las formas más graves puede existir silencio en la auscultación).

Primer episodio coincidiendo con el período epidémico del VRS.

EPIDEMIOLOGIA DE BROQUIOLITIS

A nivel mundial, ha existido un aumento de la hospitalización en las últimas décadas. Ello se debe a un incremento de la demanda asistencial por Bronquiolitis en Atención Primaria y en los servicios de urgencias. Según factores demográficos es variable la incidencia de hospitalización⁶.

En nuestro Hospital en los últimos años hemos observado diferencias en el período de epidemia, así, en el año 2001 y 2002 el pico de máxima incidencia fue en el mes de enero, mientras que en el año 2003 se adelantó al mes de octubre.

Las causas más importantes del aumento de la Hospitalización son:

- Los criterios de hospitalización han cambiado, siendo criterio de ingreso los niños menores de 6 semanas de vida.
- Ha aumentado la supervivencia en grandes prematuros.
- Se han producido cambios en la virulencia del virus.
- Realizamos screening de la infección por este virus.
- Usamos la pulsioximetría para la valoración de pacientes con este virus.
- La saturación de oxígeno es uno de los criterios de ingreso.
- Ha existido un cambio importante en la demanda asistencial de la población.

Existen factores de riesgo para desarrollar Bronquiolitis inducida por VRS, son los siguientes:

- Varón
- Edad 3-6 meses.
- No lactancia materna.
- Familias numerosas.
- Título bajo de anticuerpos anti-VRS en sangre de cordón umbilical.
- Tabaquismo materno.
- Guardería.
- Nacido entre los meses de abril y septiembre.

CLINICA

Existe un período de incubación de cuatro a seis días, caracterizado por un cuadro catarral con rinorrea, faringitis, otitis, etc... Posteriormente tras uno a tres días de tos seca, fiebre o febrícula llega el período de estado con tos, taquipnea, tiraje, aleteo nasal, cianosis, deterioro del estado general, con una duración de cinco a siete días.

La dificultad respiratoria puede ser de intensidad creciente, llegando a su máxima expresividad en 24-48 horas y posteriormente presentado una mejoría gradual.

CRITERIOS DE GRAVEDAD⁷

1. Factores relacionados con alto riesgo de enfermedad grave por VRS.
2. Criterios obtenidos de la anamnesis y/o exploración física.
3. Criterios relacionados con la función respiratoria: pulsioximetría y gasometría.

1. Factores relacionados con alto riesgo de enfermedad grave por VRS

Rec	Menores de 6 semanas de edad en octubre-noviembre Enfermedad crónica pulmonar Displasia broncopulmonar Enfermedad pulmonar crónica Fibrosis Quística Malformación pulmonar Cardiopatías congénitas Déficit inmunitarios Síndromes polimalformativos Enfermedad neuromuscular Enfermedad metabólica
-----	--

2. Criterios obtenidos de la anamnesis y/o exploración física

Valoraremos la evolución del cuadro si es desfavorable por la presencia de apneas, persistencia del distrés respiratorio y la existencia de trastornos digestivos. En la exploración física es importante valorar la intensidad de la dificultad respiratoria, la presencia crepitantes y sibilancias, y la alteración del estado general entre otros.

Podremos utilizar scores clínicos para poder clasificar el cuadro.

Escala de Wood-Downes modificada por Ferrés

Puntuación	Sibilancias	Tiraje	Frecuencia respiratoria	Frecuencia Cardíaca	Ventilación	Cianosis
0	No	No	<30	<120	Simétrica Buena	No
1	Final espiración	Subcostal Intercostal	31-45	>120	Simétrica Regular	Si
2	Toda espiración	Supraclavicular Aleteo nasal	46-60		Muy Disminuída	
3	Inspiración y espiración	Supraesternal e intercostal	>60		Tórax silente	
Crisis leve: 1-3 puntos Crisis moderada: 4-7 puntos Crisis grave: 8-14 puntos						

3. Criterios relacionados con la función respiratoria

- Pulsioximetría

Sala de urgencias/observación (mantener al menos 5 minutos), en pacientes ingresados y en aquellos que requieren oxígeno. En niños con alto riesgo de bronquiolitis. También se utilizarán en los pacientes que estuvieron en UCI en las últimas 48 horas y si han realizado apneas.

- Gasometría

La precisarán los pacientes con saturación arterial de oxígeno menor del 91%. Clasificaremos el episodio en leve, moderado o grave según los siguientes criterios:

Leve	pCO ₂ < 35-40	pO ₂ normal
Moderada	pCO ₂ 40-50	pO ₂ < 50
Grave	pCO ₂ > 60	pO ₂ < 50

DIAGNÓSTICO

Nos apoyaremos en el cuadro clínico y en el diagnóstico etiológico.

Existen técnicas de diagnóstico rápido (menos de 24 horas): ELISA. Otras técnicas son: Inmunofluorescencia directa e indirecta, Cultivo del VRS (cinco a nueve días), Serología, PCR

Otros exámenes complementarios que pueden ayudar al diagnóstico son: hemograma y la radiografía de tórax pero que no realizaremos de manera sistemática.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Asma (broncoespasmo).
- Tosferina.
- Aspiración por reflujogastroesofágico/trastorno de la deglución.
- Cuerpo extraño en vías respiratorias.
- Fibrosis Quística.
- Anomalías pulmonares congénitas.
- Infección por Chlamydia trachomatis.
- Inmunodeficiencias.
- Cardiopatías congénitas.
- Neumonitis intersticial y bronquiolitis obliterante por adenovirus.

TRATAMIENTO

Medidas generales.

Debemos mantener al niño con una nutrición adecuada, para ello debemos realizar tomas más pequeñas y más frecuentes. Es importante igualmente realizar una

hidratación adecuada. Si fuese necesario inclusive se realizaría fluidoterapia intravenosa (niños con vómitos frecuentes o rechazo del alimento, signos de dificultad respiratoria que impiden o dificultan la alimentación).

Es importante evitar la obstrucción nasal, por lo que se realizarán lavados nasales con suero fisiológico.

La oxigenoterapia es la medida prioritaria del tratamiento para mantener la saturación de oxígeno por encima del 95%.

Hoy en día disponemos de diferentes terapias que apoyen el tratamiento de la Bronquiolitis. Son las siguientes:

- Terapia broncodilatadora: Adrenalina.
- Terapia antiinflamatoria: Glucocorticoides.
- Tratamiento profiláctico: Anticuerpos (palivizumab).
- Otros: Ribavirina, Oxido nítrico, Heliox, CPAP nasal, Ventilación mecánica, Surfactante exógeno.

Los **broncodilatadores** son los más utilizados en pacientes hospitalizados. La mayoría son respondedores a beta₂ agonistas. Diremos que existe una mejoría tras broncodilatador cuando:

Mejora de la puntuación del score clínico mayor al 20% y/o disminuye la frecuencia respiratoria más de un 15% y/o aumento de la saturación de oxígeno más de un 4%.

Algunos autores refieren que la terapia broncodilatadora aporta mínimos beneficios en el manejo de la Bronquiolitis⁸, así en una revisión de ocho ensayos clínicos se muestra que no hay evidencia de eficacia, dado que no hay reducción significativa en la hospitalización, no mejora la oxigenación, sin embargo hay mejoría estadística en las escalas clínicas, pero la magnitud de esta es cuestionable.

La **Adrenalina nebulizada** mejora los scores clínicos, la oxigenación y la función respiratoria y disminuye el porcentaje de ingresos. En ensayos clínicos con pequeño tamaño muestral sugieren eficacia mayor que los beta₂agonistas^{9,10}.

Se debe suspender si tras 30-60 minutos no observamos mejoría. Su aplicación en cada 4-6 horas y debemos monitorizar la frecuencia cardíaca.

Los **glucocorticoides** son poco eficaces en el tratamiento de la bronquiolitis¹¹⁻¹⁵.

En dos ensayos clínicos independientes resultó que la dexametasona no redujo la duración de los síntomas en lactantes con bronquiolitis, por otra parte la budesonida en la fase aguda no disminuyó los episodios de sibilancias post-bronquiolitis viral aguda.

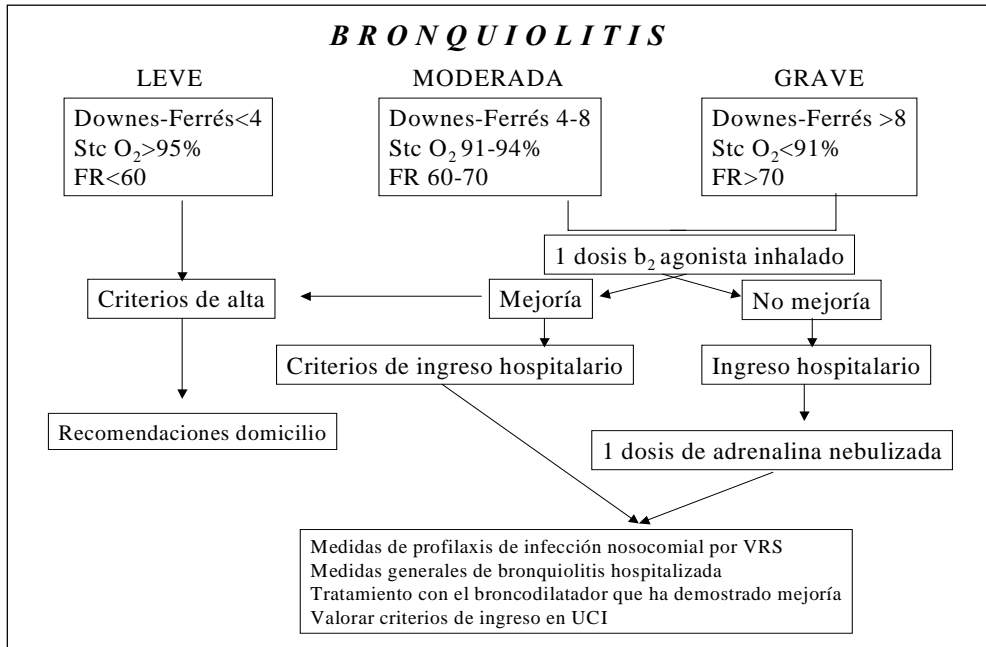
Una revisión sistemática de 10 ensayos clínicos (con seguimientos entre 12 semanas y 7 años), concluye que el tratamiento con glucocorticoides no tiene efecto preventivo sobre sibilancias recurrentes.

Un meta-análisis muestra menor estancia hospitalaria (0,43 días) en el grupo tratado con glucocorticoides.

En el controvertido campo de los **antibióticos**, encontramos que existe evidencia científica de que el VRS no predispone a la infección bacteriana y de que los antibióticos no son útiles en la neumonía de pacientes con VRS. Estarían indicados si existiese leucocitosis con desviación izquierda o granulación tóxica de leucocitos y elevación de PCR y procalcitonina.

Reciben antibióticos intravenosos entre el 24,7 y 80% de las pacientes hospitalizados por Bronquiolitis VRS.

ALGORÍTMO DIAGNÓSTICO



CRITERIOS DE INGRESO HOSPITALARIO

- Mal estado general
- Necesidad de O₂
- FR >70 rpm
- Downes-Ferrés >4
- Pausas de apnea o cianosis
- pCO₂ >50
- Deshidratación >5%
- Dificultad para la alimentación
- Riesgo social
- Neumotórax, neumomediastino

CRITERIOS DE INGRESO EN UCIP

- Downes-Ferrés >7
- $\text{StcO}_2 < 91\%$ con $\text{FiO}_2 > 0,4$
- Cianosis con $\text{FiO}_2 > 0,4$
- Alteración del nivel de conciencia
- Apneas que precisan estímulo
- $\text{pH} < 7,1$ o $\text{pCO}_2 > 60$
- Empeoramiento rápido
- Bronquiolitis obliterante

PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN Y CONTAGIO POR VRS EN LA COMUNIDAD

- Debemos realizar aislamiento de focos contagiosos:
 - No deben compartir habitación con niños menores de 3 años.
 - Evitar estancias en guarderías, fiestas infantiles, salas de espera,...
- Medidas higiénicas:
 - Lavado de manos antes del contacto con niños.
 - Usar pañuelos desechables.
 - Limpiar superficies de juguetes habituales.
 - Lavado de manos antes de cada contacto con niños.

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN NOSOCOMIAL POR VRS

- Se realizará un programa formativo al personal asistencial.
- Evitar ingresos y estancias innecesarias por VRS (criterios de ingreso y de alta).
- Diagnóstico precoz de la infección por VRS.
- Medidas higiénicas: usar guantes, mascarillas, desinfectar fonendoscopio.
- Medidas de aislamiento:
 - Distancia entre cunas de al menos 180 cm.
 - Reagrupar a niños con infección VRS y a sus enfermeras.
 - Restricción de visitas de familiares resfriados.

INMUNOPROFILAXIS PARA PREVENIR INFECCIONES POR VRS¹⁶

Se indica en lactantes y niños de alto riesgo para disminuir el riesgo de enfermedad grave por VRS.

Disponemos de:

Inmunoglobulina intravenosa contra VRS: Se administra durante cuatro horas Policlonal hiperinmune, de donantes con títulos elevados de anticuerpos neutralizantes del VRS.

Dosis: 750 mg/Kg.

Palivizumab: se administra vía intramuscular
Ac IgG monoclonal humanizado murino
Inhibe epítipo del sitio antigénico A de la glucoproteína F
Dosis; 15 mg/kg i.m./30 días/meses de riesgo
Viales 50 y 100 mg (polvo liofilizado, reconstitución con agua estéril).

La inmunoprofilaxis se iniciará en octubre-noviembre, según áreas demográficas y se finaliza en febrero-marzo. Se administran cinco dosis. En los prematuros hospitalizados se administrará cinco días antes del alta. La prescripción es exclusivamente hospitalaria. No interfiere con el calendario vacunal, incluida la gripe. Las reacciones adversas más frecuentes son: fiebre, irritabilidad, reacción local. Actualmente su precio es elevado.

En el estudio Impact-RVS, se vio que la inmunoprofilaxis disminuye la incidencia de hospitalización por infección por VRS (55%), reduce los requerimientos de oxígeno (40%) y disminuye los requerimientos de UCI (57%)¹⁸.

RECOMENZACIONES ACTUALIZADAS PARA LA PROFILAXIS DEL VRS¹⁷

- **Enfermedad pulmonar crónica** (menores de 2 años al inicio de la estación, que han recibido tratamiento por esta enfermedad 6 meses previos).
Niños menores de 28 semanas de edad gestacional: menos de 12 meses al inicio de la estación.
Niños 29-32 semanas de edad gestacional: menos de 6 meses al inicio de la estación.
Niños 32-35 semanas de edad gestacional: menos de 6 meses al inicio de la estación y con 2 factores de riesgo: guardería, hermanos en edad escolar, contaminante ambiental, alteración vías aéreas o enfermedad neuromuscular.
- **Cardiopatía congénita compleja** (menores de 2 años)
Lactantes con medicación para ICC, HPT pulmonar moderada grave y cardiopatías cianosantes (CI IGIV-VRS).
Dosis postoperatoria 15 mg/kg.
No indicada en cardiopatía congénita no significativa, lesiones corregidas, miocardiopatías leves.
- **Inmunodeprimidos:** si reciben IGIV estándar, puede sustituirse por IGIV-VRS.
- **Fibrosis quística.**
- **En infecciones intercurrentes se debe proseguir profilaxis.**
- **No es preventivo de enfermedad nosocomial VRS.**

TRATAMIENTO CON MONTELUKAST DE LA BRONQUIOLITIS INDUCIDA POR VRS

En un ensayo clínico realizado para estudiar los efectos de montelukast en el período inmediato post-bronquiolitis inducida por VRS, se tomó una muestra de 130 lactantes, con edades comprendidas entre 3-36 meses y se les administró montelukast o placebo. El tratamiento durante 28 días. Se realizó el estudio clínico mediante un cuaderno de registro de datos. Como conclusiones se observó que el montelukast reduce los síntomas y las agudizaciones post-bronquiolitis¹⁹.

CONCLUSIONES

La Bronquiolitis es una enfermedad muy frecuente en el lactante. En el 90% de los casos se relacionan con VRS. La infección por VRS se asocia con riesgo aumentado de síntomas compatibles con obstrucción bronquial durante los años posteriores. No se dispone de terapias específicas para la fase de estado de la enfermedad. La asociación bronquiolitis-VRS-asma es compleja y parece depender de otros factores.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics. En: Pickering LK (ed.) 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000:483-7.
2. Reina J, Ballesteros F, Mesquida X, Galmes M, Ferrer F, Ruiz de Gopegui E. Bronquiolitis causadas por el virus influenza tipo A. Una enfermedad infecciosa emergente. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19:467-70.
3. Channanock R, Finberg L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). *Am J Hyg* 1957; 66:291-300.
4. McConnochie K. Bronchiolitis. What's in the name? *Am J Dis Child* 1983; 173:11-3.
5. Union régionale des médecins libéraux d'Ile-de France avec la participation de l'Agence nationale de l'accréditation et d'évaluation en santé. Conférence de consensus sur la prise en charge de la bronchiolite du nourrisson. *Arch Pédiatr* 2001; 8 (Suppl 1):1-196.
6. Bonillo A, Batles J, Rubí T. Infección respiratoria por virus respiratorio sincitial. En: Tratado de Neumología Infantil. N. Cobos y E.G. Pérez-Yarza, editores. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2003:365-88.
7. Le Roux P. Existe-t-il des critères de gravité pour une hospitalisation? *Arch Pédiatr* 2001; 8 (Suple 1):102-8.
8. Kellner JD, Oholsson A, Gadomski AM, Wang EEL. Bronchodilator therapy in bronchiolitis. *The Cochrane Library*, Issue 1, 1999. Oxford; Update 2003.

9. Lodurp Carlsen KC, Carlsen KH. Inhaled nebulized adrenaline improves lung function in infant with acute bronchiolitis. *Respir Med* 2000; 94:709-14.
10. Martín-Torres F, Rodríguez A, Martín JM. Bronquiolitis aguda: evaluación del tratamiento basado en la evidencia. *An Esp Pediatr* 2001; 55:345-54.
11. Roosevelt G, Sheehan K, Group-Phelan J, Tanz RR, Liasternick R. Dexamethasone in bronchiolitis a randomised controlled trial. *Lancet* 1996; 348:292-5.
12. Fox GF, Everead ML, Marsh MJ, Milner AD. Randomised controlled trial of budesonide for the prevention of post-bronchiolitis wheezing. *Arch Dis Child* 1999; 80:343-7.
13. Richter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr* 1998; 132:849-53.
14. Cada A, Brownlee K, Conway S, Haigh D. Randomized placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2000; 82:126-30.
15. Kuppermann N. Sepsis evaluations in hospitalised infants with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:937-9.
16. Meissner HC, Long SS, and American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases y Committee on Fetus and Newborn. Technical report: revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2003; 112:1447-52.
17. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases y Committee on Fetus and Newborn. Indicaciones revisadas para el uso de palivizumab e inmunoglobulina intravenosa específica para la prevención de las infecciones por el virus sincitial respiratorio. *Pediatrics* (Ed esp) 2003; 56(6):360-4
18. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalisation from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998; 102:531-7.
19. Bisgaard H, Study Group on montelukast and Respiratory Syncytial Virus. A randomised trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:379-83.

